

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

ISK
2
2

PATENT

ACCESSION

EP676395-A2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



① Veröffentlichungsnummer: 0 676 395



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

② Anmeldenummer: 95105088.9

⑤ Int. Cl. 5: C07D 207/40, C07D 307/
C07D 333/38, C07D 403/
C07D 405/04, C07D 409/
C07D 401/12, C07D 403/
C07D 405/12, C07D 409/
A61K 31/34

③ Anmeldetag: 05.04.95

③ Priorität: 11.04.94 DE 4412334

Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.10.95 Patentblatt 95/41

Rüdesheimer Strasse 7

D-65719 Hofheim (DE)

⑤ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

Erfinder: Schwark, Jan-Robert, Dr.

Loreleistrasse 63

D-65929 Frankfurt (DE)

⑥ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

Erfinder: Weichert, Andreas, Dr.

Leipziger Strasse 21

D-63329 Egelsbach (DE)

Erfinder: Scholz, Wolfgang, Dr.

Unterortstrasse 30

D-65760 Eschborn (DE)

Erfinder: Albus, Udo, Dr.

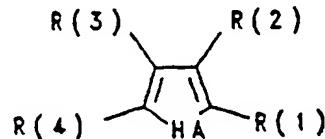
Am Römerkastell 9

D-61197 Florstadt (DE)

⑦ Erfinder: Kleemann, Heinz-Werner, Dr.
Mainstrasse 29
D-65474 Bischofsheim (DE)

⑧ Substituierte N-Heteroarylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antip
als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen.

⑨ Die Erfindung betrifft Heteroarylguanidine der Formel I



woin die Substituenten HA und R(1) bis R(5) die in Anspruch 1 wiedergegebenen Bedeutungen haben. Diese Verbindungen I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behar Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verb sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardiot Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entsteh misch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, i oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und isch Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zelluläre Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie

EP 0 676 395 A2

von
nen
über
ctoris
schä-
ieren
ische
z H'
gelö-

LANG H

Number of Countries: 022 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 676395	A2	19951011	EP 95105088	A	19950405	C07D-207/40	199546 B
DE 4412334	A1	19951019	DE 4412334	A	19940411	C07D-207/416	199547
AU 9516354	A	19951019	AU 9516354	A	19950407	C07D-207/416	199549
NO 9501405	A	19951012	NO 951405	A	19950410	C07D-207/416	199549
FI 9501681	A	19951012	FI 951681	A	19950407	C07D-207/34	199601
JP 7291927	A	19951107	JP 95107811	A	19950410	C07D-207/416	199602
CA 2146707	A	19951012	CA 2146707	A	19950410	C07D-207/34	199607
ZA 9502930	A	19960327	ZA 952930	A	19950410	C07D-000/00	199619
EP 676395	A3	19960306	EP 95105088	A	19950405	C07D-207/40	199624

Priority Applications (No Kind Date): DE 4412334 A 19940411

Cited Patents: No search report pub.; 3. journal ref.; DE 1965267; DE 2055727; EP 416499; EP 556672; EP 556673; EP 556674; EP 577024; EP 589336 ; EP 590455; EP 622356; EP 639573; JP 44030268; WO 9304048

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
EP 676395	A2	G	48			
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL						
	PT	SE				
DE 4412334	A1		41			
JP 7291927	A		28			
ZA 9502930	A		70			

Abstract (Basic): EP 676395 A

Heteroaryl-guanidine derivs. of formula (I) and their salts are new. A = S(O)m, O or NR5; m = 0, 1 or 2; R5 = H, 1-8C alkyl or CmH2mR81; R81 = 3-8C cycloalkyl, phenyl (opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, and NR82R83) or 1-9C heteroaryl (bonded via C or N and opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, OH, NH2, NHMe and NMe2); R82, R83 = H or Me; one of R1, R2 = CO-N=C(NH2)2; the other = H, F, Cl, Br, I, 1-3C alkyl, OR6, 1-4C perfluoroalkyl, CO-N=C(NH2)2 or NR6R7; R6, R7 = H or 1-3C alkyl; R3, R4 = (i) H, F, Cl, Br, I, CN, X(CH2)m(1-6C) perfluoroalkyl, X(CH2)mF, S(O)mR8, CONR9R10, COR11, SO2NR12R13; (ii) 1-8C alkyl, CmH2mR81; (iii) 1-9C heteroaryl (opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, OH, NH2, NHMe and NMe2); (iv) -Y-C6H4-(CO)i-(CHOH)j-(CHOH)k-R23; (v) H, F, Cl, Br, I, CN, 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl, CgH2g-R26; SR29, OR30, NR31R32, CR33R34R35; (vii) -W-C6H4-R97; (viii) S(O)mR37, SO2NR38R39; (ix) X1R46; (x) SR64, OR65, NHR66, NR67R68, CHRR69R70, CR54R55-OH, Ctriple bondC-R56 C(R58) C-R57 (sic), (CR59R60)u-CO-(CR61R62)v-R63; (xi) SO2NHR76; or (xii) NR84R85; X = O, S or NR14; R14 = H or 1-3C alkyl; R8 = 1-5C alkyl, 3-6C alkenyl, CnH2nR15 or CF3; R9, R11, R12 = H or as R8; n = 0-4; R15 = 3-7C cycloalkyl or phenyl (opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR16R17); R16, R17 = H or 1-4C alkyl; R10, R13 = H or 1-4C alkyl; or R9+R10 or R12+R13 = (CH2)4 or (CH2)5 in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; R18 = 3-8C cycloalkyl or phenyl (opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR19R20); R19, R20 = H or Me; Y = O, S or NR22; h = 0 or 1; i, j, k = 0-4; provided that h, i and k are not all 0; R22, R23 = H or 1-3C alkyl; g = 0-4; R26 = 3-8C cycloalkyl, phenyl, biphenyl, or naphthyl (where aromatics are opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR27R28); R27, R28 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl; R29-R31, R33 = -(CH2)m- (1-9C) heteroaryl (opt. subst. as in R81); R32, R34, R35 = H, 1-4C alkyl, 1-4C perfluoroalkyl, or as R29; R96 = heteroaryl as defined for R81, or benzyl; W = O, S or NR36; R36 = H or 1-4C alkyl; R37 = 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl or -CsH2s-R40; s = 0-4; R40 = as R26; R38 = H, 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl or -CwH2w-R26; R39 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl; or R38+R39 = (CH2)4 or (CH2)5, in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; X1 = O, S, NR47, (D=O)A'- or NR48C=MN*(R49)-; M = O or S; A' = O or NR50; D = C or SO; R46, R49 = 1-8C alkyl, 3-8C alkenyl, -(CH2)b-(1-7C)perfluoroalkyl or -CxH2x-R26; b = 0 or 1; x = 0-4; R47, R48, R50 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl; or R46+R47 or R46+R48 = (CH2)4 or (CH2)5 in which CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; A' and N* are bonded to the phenyl ring of the benzoylguanidine structure; R64-R67, R69 = -(CH2)y-(CHOH)z-(CH2)q'--(CH2OH)t-R71 or -(CH2)b'-O-(CH2CH2O)c'-R72; R71,

R72 = H or Me; b', c' are not defined; u, t = 1-4; v, y, z, a' = 0-4; R68, R70, R54, R55 = H or 1-6C alkyl; or CR69R70 or CR54R55 = 3-8C cycloalkylidene; R63 = H, 1-6C alkyl, 3-8C cycloalkyl or -CeH2e-R73; e = 0-4; R80 = 5-7C cycloalkyl or phenyl (opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, OMe and 1-4C alkyl); or R77+R78 = (CH2)4 or (CH2)5, in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; R79 = as R77; or amidino; R84, R85 = H or 1-4C alkyl; or R84+R85 = (CH2)4 or (CH2)5 in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl or 1 or 2 CH2 gps. may be replaced by CH-Cd'H2d'+1; d' is not defined. Cpd. (I; A = O; R1 = -CON=C(NH2)2; R2, R3 = H; R4 = H, Me or Et) are excluded.

USE - (I) are used for treatment of arrhythmia or shock states; for treatment or prophylaxis of cardiac infarct, angina pectoris, cardiac ischaemia, ischaemic states of the peripheral and central nervous system, stroke or ischaemic states of the peripheral organs and limbs; and adjuvant during surgical operations and organ transplants; in preservation and storage of transplants; for treatment of diseases in which cell proliferation is a prim. or sec. cause, esp. atherosclerosis, complications following diabetes, cancer, fibrotic diseases, (e.g. fibrosis of the lungs, liver or kidneys) or prostatic hyperplasia; and as reagents for inhibiting Na+/H⁺ exchange and for diagnosis of hypertension and proliferative diseases (all claimed). More generally (I) inhibit the cellular Na+/H⁺ exchange mechanism and cell proliferation and are useful for combatting oxygen deficiency states, pathological hypoxia and ischaemia. They are esp. useful as antiarrhythmic agents.

Daily dose is 0.001-10 (pref. 0.01-1) mg orally, parenterally, rectally or by inhalation.

ADVANTAGE - (I) have good antiarrhythmic activity, without undesirable salidiuretic side effects, potent cellular Na+/H⁺ exchange inhibiting activity and good water solubility (facilitating i.v. admin.).

Dwg. 0/0

Abstract (Equivalent): DE 4412334 A

Heteroaryl-guanidine derivs. of formula (I) and their salts are new. A = S(O)m, O or NR5; m = 0, 1 or 2; R5 = H, 1-8C alkyl or CmH2mR81; R81 = 3-8C cycloalkyl, phenyl (opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, and NR82R83) or 1-9C heteroaryl (bonded via C or N and opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, OH, NH2, NHMe and NMe2); R82, R83 = H or Me; one of R1, R2 = CO-N=C(NH2)2; the other = H, F, Cl, Br, I, 1-3C alkyl, OR6, 1-4C perfluoroalkyl, CO-N=C(NH2)2 or NR6R7; R6, R7 = H or 1-3C alkyl; R3, R4 = (i) H, F, Cl, Br, I, CN, X(CH2)m(1-6C) perfluoroalkyl, X(CH2)mF, S(O)mR8, CONR9R10, COR11, SO2NR12R13; (ii) 1-8C alkyl, CmH2mR81; (iii) 1-9C heteroaryl (opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe, OH, NH2, NHMe and NMe2); (iv) -Y-C6H4-(CO)i-(CHOH)j-(CHOH)k-R23; (v) H, F, Cl, Br, I, CN, 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl, CgH2g-R26; SR29, OR30, NR31R32, CR33R34R35; (vi) -W-C6H4-R97; (vii) S(O)mR37, SO2NR38R39; (ix) X1R46; (x) SR64, OR65, NHR66, NR67R68, CHRR69R70, CR54R55-OH, Ctriple bondC-R56 C(R58) C-R57 (sic), (CR59R60)u-CO-(CR61R62)v-R63; (xi) SO2NHR76; or (xii) NR84R85; X = O, S or NR14; R14 = H or 1-3C alkyl; R8 = 1-5C alkyl, 3-6C alkenyl, CnH2nR15 or CF3; R9, R11, R12 = H or as R8; n = 0-4; R15 = 3-7C cycloalkyl or phenyl (opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR16R17); R16, R17 = H or 1-4C alkyl; R10, R13 = H or 1-4C alkyl; or R9+R10 or R12+R13 = (CH2)4 or (CH2)5 in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; R18 = 3-8C cycloalkyl or phenyl (opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR19R20); R19, R20 = H or Me; Y = O, S or NR22; h = 0 or 1; i, j, k = 0-4; provided that h, i and k are not all 0; R22, R23 = H or 1-3C alkyl; g = 0-4; R26 = 3-8C cycloalkyl, phenyl, biphenyl, or naphthyl (where aromatics are opt. substd. by 1-3 of F, Cl, CF3, Me, OMe and NR27R28); R27, R28 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl; R29-R31, R33 = -(CH2)m- (1-9C) heteroaryl (opt. substd. as in R81); R32, R34, R35 = H, 1-4C alkyl, 1-4C perfluoroalkyl, or as R29; R96 = heteroaryl as defined for R81, or benzyl; W = O, S or NR36; R36 = H or 1-4C alkyl; R37 = 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl or -CsH2s-R40; s = 0-4; R40 = as R26; R38 = H, 1-8C alkyl, 1-8C perfluoroalkyl, 3-8C alkenyl or -CwH2w-R26; R39 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl; or R38+R39 = (CH2)4 or (CH2)5, in which one CH2 may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; X1 = O, S, NR47, (D=O)A'- or NR48C=MN*(R49)-; M = O or S; A' = O or NR50; D = C or SO; R46, R49 = 1-8C alkyl, 3-8C alkenyl, -(CH2)b-(1-7C)perfluoroalkyl or -CxH2x-R26; b = 0 or 1; x = 0-4; R47, R48, R50 = H, 1-4C alkyl or 1-4C perfluoroalkyl;

or R46+R47 or R46+R48 = (CH₂)₄ or (CH₂)₅ in which CH₂ may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; A' and N* are bonded to the phenyl ring of the benzoylguanidine structure; R64-R67, R69 = -(CH₂)y-(CHOH)z-(CH₂)q'-(CH₂OH)t-R71 or -(CH₂)b'-O-(CH₂CH₂O)c'-R72; R71, R72 = H or Me; b', c' are not defined; u, t = 1-4; v, y, z, a' = 0-4; R68, R70, R54, R55 = H or 1-6C alkyl; or CR69R70 or CR54R55 = 3-8C cycloalkylidene; R63 = H, 1-6C alkyl, 3-8C cycloalkyl or -CeH₂e-R73; e = 0-4; R80 = 5-7C cycloalkyl or phenyl (opt. subst. by 1-3 of F, Cl, CF₃, OMe and 1-4C alkyl); or R77+R78 = (CH₂)₄ or (CH₂)₅, in which one CH₂ may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl; R79 = as R77; or amidino; R84, R85 = H or 1-4C alkyl; or R84+R85 = (CH₂)₄ or (CH₂)₅ in which one CH₂ may be replaced by O, S, NH, NMe or N-benzyl or 1 or 2 CH₂ gps. may be replaced by CH-Cd'H₂d'+1; d' is not defined. Cpd. (I; A = O; R1 = -CON=C(NH₂)₂; R2, R3 = H; R4 = H, Me or Et) are excluded.

USE - (I) are used for treatment of arrhythmia or shock states; for treatment or prophylaxis of cardiac infarct, angina pectoris, cardiac ischaemia, ischaemic states of the peripheral and central nervous system, stroke or ischaemic states of the peripheral organs and limbs; and adjuvant during surgical operations and organ transplants; in preservation and storage of transplants; for treatment of diseases in which cell proliferation is a prim. or sec. cause, esp. atherosclerosis, complications following diabetes, cancer, fibrotic diseases, (e.g. fibrosis of the lungs, liver or kidneys) or prostatic hyperplasia; and as reagents for inhibiting Na⁺/H⁺ exchange and for diagnosis of hypertension and proliferative diseases (all claimed). More generally (I) inhibit the cellular Na⁺/H⁺ exchange mechanism and cell proliferation and are useful for combatting oxygen deficiency states, pathological hypoxia and ischaemia. They are esp. useful as antiarrhythmic agents.

Daily dose is 0.001-10 (pref. 0.01-1) mg orally, parenterally, rectally or by inhalation.

ADVANTAGE - (I) have good antiarrhythmic activity, without undesirable salidiuretic side effects, potent cellular Na⁺/H⁺ exchange inhibiting activity and good water solubility (facilitating i.v. admin.).

Dwg.0/0

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-207/34; C07D-207/40; C07D-207/416

International Patent Class (Additional): A01N-001/02; A61K-031/33; A61K-031/34; A61K-031/38; A61K-031/40; A61K-031/415; A61K-031/44; A61K-031/445; A61K-031/47; A61K-049/00; C07D-307/68; C07D-333/38; C07D-333/48; C07D-401/00; C07D-401/04; C07D-401/12; C07D-403/02; C07D-403/04; C07D-403/12; C07D-405/02; C07D-405/04; C07D-405/12; C07D-409/02; C07D-409/04; C07D-409/12; C07D-521/00

5/7/2

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI

(c) 1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004809423

WPI Accession No: 86-312764/198648

New and known thiaryl urea or isourea derivs. - used as animal growth promoters

Patent Assignee: BAYER AG (FARB)

Inventor: BERSCHAUER F; DEJONG A; HALLENBACH W; LINDEL H; SCHEER M

Number of Countries: 019 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 3529247	A	19861120	DE 3529247	A	19850816		198648 B
EP 202538	A	19861126	EP 86106209	A	19860506		198648
AU 8657217	A	19861120					198702
JP 61268678	A	19861128	JP 86109713	A	19860515		198702
DK 8602300	A	19861118					198707
BR 8602224	A	19870113					198708
ZA 8603645	A	19861110	ZA 863645	A	19860520		198708
FI 8602201	A	19861118					198711
HU 41244	T	19870428					198721



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 676 395 A2

(17)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 95105088.9

(51) Int. Cl.⁶: C07D 207/40, C07D 307/68,
C07D 333/38, C07D 403/04,
C07D 405/04, C07D 409/04,
C07D 401/12, C07D 403/12,
C07D 405/12, C07D 409/12,
A61K 31/34

(22) Anmeldetag: 05.04.95

(30) Priorität: 11.04.94 DE 4412334

Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.10.95 Patentblatt 95/41

Rüdesheimer Strasse 7

D-65719 Hofheim (DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

Erfinder: Schwark, Jan-Robert, Dr.

Loreleistrasse 63

D-65929 Frankfurt (DE)

Erfinder: Weichert, Andreas, Dr.

Leipziger Strasse 21

D-63329 Egelsbach (DE)

Erfinder: Scholz, Wolfgang, Dr.

Unterortstrasse 30

D-65760 Eschborn (DE)

Erfinder: Albus, Udo, Dr.

Am Römerkastell 9

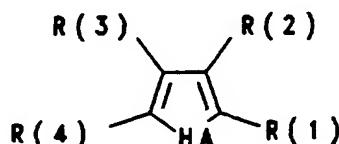
D-61197 Florstadt (DE)

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder: Kleemann, Heinz-Werner, Dr.
Mainstrasse 29
D-65474 Bischofsheim (DE)

(54) Substituierte N-Heteroaroylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters, als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen.

(57) Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



EP 0 676 395 A2

worin die Substituenten HA und R(1) bis R(5) die in Anspruch 1 wiedergegebenen Bedeutungen haben.
Diese Verbindungen I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzrhythmen, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na⁺/H⁺ Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelö-

sten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Die Erfindung betrifft Heteroarylguanidine der Formel I



10 worin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5).

m Null, 1, 2.

R(5) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{am}H_{2am}R(81),

am Null, 1, 2 R(81) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

15 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH₃; oder

R(81) (C₁-C₈)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3

20 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH₂)₂,

und der jeweils andere

25 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C₁-C₃)-Alkyl, -OR(6), C_rF_{2r+1}, -CO-N = C(NH₂)₂, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH₂)_p-(C_q-F_{2q+1}), R(8)-SO_{bm}, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R-

30 (13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

X Sauerstoff, S, NR(14),

R(14) H, (C₁-C₃)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

40 R(15) (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C₁-C₄-Alkyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht, R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C₁-C₄)-Alkyl.

45 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C₁-C₈)-Alkyl, -C_{al}H_{2al}R(18),

50 al Null, 1, 2

R(18) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

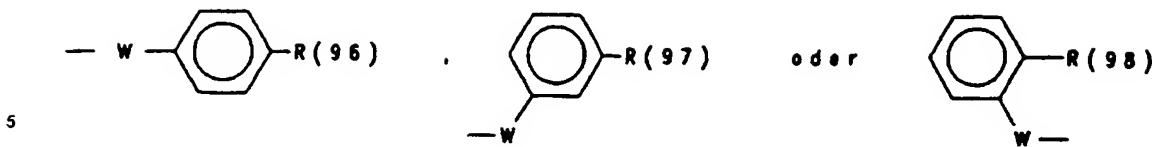
Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

55 R(3), R(4) unabhängig voneinander

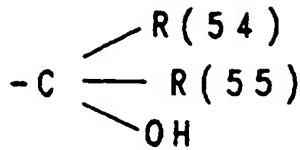
(C₁-C₈)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

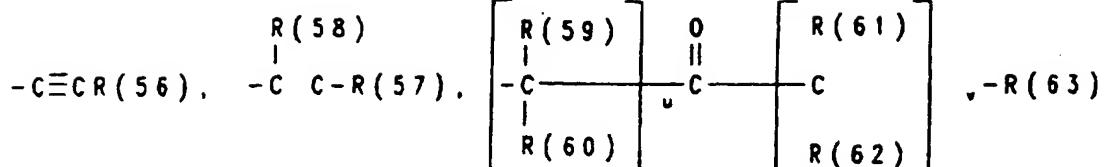


R(96), R(97), R(98) unabhängig (C_1 - C_9)-Heteroaryl,
das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten
10 aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , CH_3 , Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl,
W Sauerstoff, S oder NR(36)-.
R(36) H, (C_1 - C_4)-Alkyl,
oder
R(3), R(4) unabhängig voneinander
15 R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,
cm 1 oder 2,
R(37) (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Perfluoralkyl, (C_3 - C_8)-Alkenyl,
 $-C_5H_{2s}$ -R(40),
s Null, 1, 2, 3 oder 4,
20 R(40) (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit
R(41) und R(42) gleich H, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl;
R(38) H, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Perfluoralkyl, (C_3 - C_8)-Alkenyl,
 $-C_wH_{2w}$ -R(43),
25 w Null, 1, 2, 3, 4,
R(43) (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit
R(44) und R(45) gleich H, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl,
R(39) H, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl,
30 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH_2 -Gruppe
durch Sauerstoff, S, NH, N- CH_3 oder N-Benzyl ersetzt sein kann;
oder
R(3), R(4) unabhängig voneinander
R(46)X(1)-,
35 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN⁽ⁿ⁾R(49)-,
M Sauerstoff, S,
A Sauerstoff, NR(50),
D C, SO
R(46) (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Alkenyl, $(CH_2)_bC_dF_{2d+1}$, $-C_xH_{2x}$ -R(51),
40 b Null, 1,
d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
x Null, 1, 2, 3, 4,
R(51) (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl, Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit
45 R(52) und R(53) gleich H, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl;
R(47), R(48) und R(50) unabhängig
Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl,
R(49) definiert wie R(46), wobei
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,
50 von denen eine CH_2 -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N- CH_3 oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
wobei A und N⁽ⁿ⁾ an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;
oder
R(3), R(4) unabhängig voneinander
-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),

5



10



15

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
 -(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_t-R(71) oder
 20 -(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72).
 R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl.

u 1, 2, 3, 4.
 v Null, 1, 2, 3, 4.
 y, z, aa gleich oder verschieden
 25 Null, 1, 2, 3 oder 4,
 t 1, 2, 3, 4.
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden
 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, oder
 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom
 30 ein (C₃-C₈)-Cycloalkyl;
 R(63)
 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, -C₆H_{2n}-R(73),
 e Null, 1, 2, 3 oder 4.
 R(56), R(57) und R(73) unabhängig
 35 Phenyl,
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl,
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C₁-C₄)-Alkyl,
 oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C₁-C₃)-Heteroaryl,
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;
 40 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,
 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO₂-.
 R(76) R(77)R(78)N-(C=Y').
 Y' Sauerstoff, S, N-R(79).
 45 R(77) und R(78) gleich oder verschieden
 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C₆H_{2r}-R(80),
 f Null, 1, 2, 3, 4.
 R(80) (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,
 welches unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder
 50 (C₁-C₄)-Alkyl, oder
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch
 Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei
 R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;
 oder
 55 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 NR(84)R(85).
 R(84), R(85) unabhängig voneinander
 H, (C₁-C₆)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch

Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann.

oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-C_{dm}H_{2dm+1} ersetzt sein können,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgenderma-
5 ßen kombiniert sind:

10

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH ₂)	H	H	Et	O
CON = C(NH ₂)	H	H	Me	O
CON = C(NH ₂)	H	H	H	O

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

20 -CO-N = C(NH₂)₂,

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH₃, -OH, -CO-N = C(NH₂)₂,

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C_q-F_{2q+1}, R(8)-SO₂,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

25 q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

30 Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl;

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

35 R(3) (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{a1}H_{2a1}R(18),

a1 Null, 1, 2

R(18) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

40 R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

45 R(3) -C≡CR(56).

R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl,

Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH₃,

R(4)

50

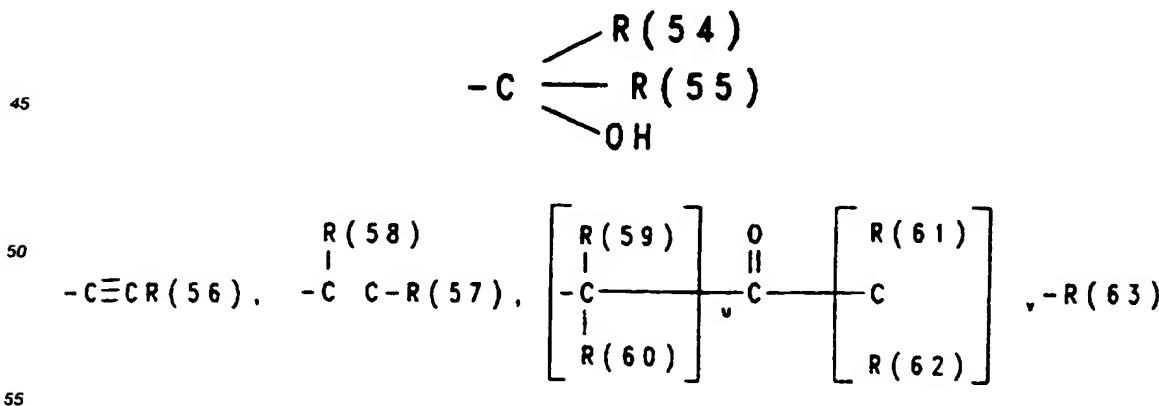
55

R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe
 F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl.
 W Sauerstoff, S oder NR(36)-.

5 R(36) H, Methyl,
 oder
 R(4) R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-.

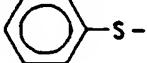
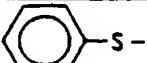
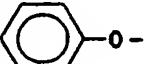
10 R(37) (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_sH_{2s}-R(40),
 s Null, 1,
 R(40) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
 Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH₃,
 R(38) H, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_wH_{2w}-R(43),
 w Null, 1,
 R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
 das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl,
 Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl, CH₃,
 R(39) H, CH₃,
 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;
 20 oder
 R(4) R(46)X(1)-,
 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C=O)A-, NR(48)C=MN^(*)R(49)-,

25 M Sauerstoff,
 A Sauerstoff, NR(50),
 R(46) (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51),
 b Null, 1,
 d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 x Null, 1,
 30 R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
 Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH₃,
 R(47), R(48) und R(50)
 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl,
 35 R(49) definiert wie R(46), wobei
 R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,
 von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
 wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;
 oder
 40 R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
 -(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_i-R(71) oder

$-(\text{CH}_2)_{ab}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{ac}-\text{R}(72)$,
 R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,
 u 1, 2,
 v Null, 1, 2,
 5 y, z, aa gleich oder verschieden
 Null, 1, 2,
 t 1, 2, 3,
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden Wasserstoff, CH₃,
 oder
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom
 ein (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
 R(63)
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -C₆H_{2e}-R(73),
 e Null, 1, 2,
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig
 Phenyl,
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl,
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH₃.
 oder
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig
 (C₁-C₉)-Heteraryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und
 Pyridyl,
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;
 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)
 25 Wasserstoff oder Methyl,
 oder
 R(4) R(76)-NH-SO₂⁻,
 R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-,
 Y' Sauerstoff, S, N-R(79),
 30 R(77) und R(78) gleich oder verschieden
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C₆H_{2f}-R(80),
 f Null, 1,
 R(80)
 (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,
 35 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder CH₃, oder
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch
 Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei
 R(79) wie R(77) definiert ist,
 oder
 40 R(4) NR(84)R(85),
 R(84), R(85) unabhängig voneinander
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch
 Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder H-Benzyl ersetzt sein kann,
 oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-CH₃ ersetzt sein können.
 45 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:
 R(1)
 -CO-N = C(NH₂)₂
 HA
 S, O, NH, NCH₃
 50 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

	R(2)	R(3)	R(4)
5	H	n-BuNH-	Cl
10	H	H ₂ NSO ₂ -	
15	H	MeSO ₂	
20	H		Me
25	H		
30	H		Me
	H		Cl
	H		MeSO ₂ -

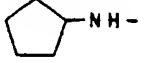
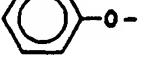
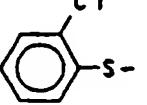
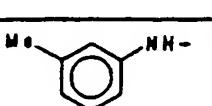
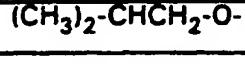
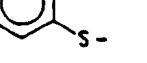
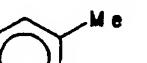
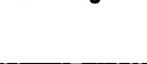
35

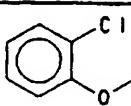
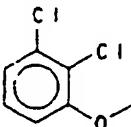
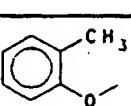
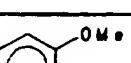
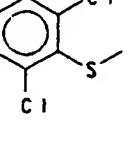
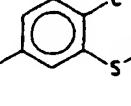
40

45

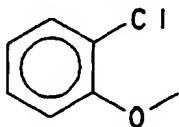
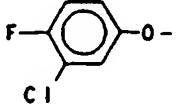
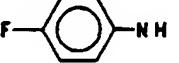
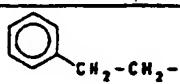
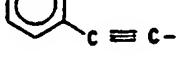
50

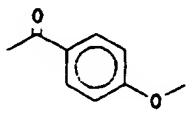
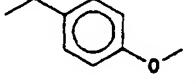
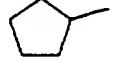
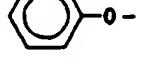
55

	H	MeSO ₂	NH ₂
5	H	MeSO ₂ -	
10	H	MeSO ₂ -	
15	H	MeSO ₂ -	
20	H	MeSO ₂ -	
25	H	MeSO ₂ -	
30	H	Cl-	
35	H	MeSO ₂ -	
40	H	MeSO ₂ -	
45	H	MeSO ₂	
50	H	MeSO ₂	

	H		
5	H		
10	H		
15	H		
20	H		
25	H		
30	H		
35	H		
40			
45	H		
50	Me	Me	H
	H		i-Pr
	H		H

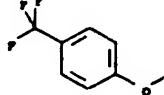
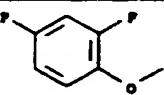
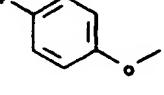
	H		Cl
5	H	MeSO ₂ ⁻	MeNH-
	H	MeSO ₂ ⁻	Et ₂ N-
	H	t-Bu	OH
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	MeSO ₂ ⁻	
30	H	MeSO ₂ ⁻	
35	H	MeSO ₂ ⁻	2-Naphthyl
	H	MeSO ₂ ⁻	
40	H		Me
45	H		
50	H	Cl	Et ₂ N-
	H	Me ₂ N-	H

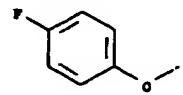
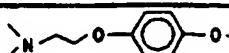
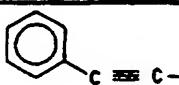
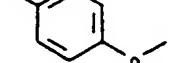
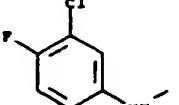
	H	MeSO ₂ ⁻	
5			
10	H	Br	NH ₂
	H	Cl	H
15	H	MeSO ₂ ⁻	
	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	CF ₃	CF ₃
	H	Me	Me
25	H	I	CF ₃
	H	Me	H
	H	H	t-Bu
30	H	MeSO ₂ ⁻	
	H	Me	Cl
35	H	Br	Me
	H	Cl	MeO-
	H	MeCO-	
40	H	Br	Br
	H	MeSO ₂ ⁻	
45	H	MeSO ₂ ⁻	
50	NH ₂	Br	Me

	H	Me ₂ N-	t-Bu
5	H	MeSO ₂ -	
10	H		H
15	H		MeO-
20	H	Me	Br
25	H	Cl	F
30	H	t-Bu	H
35	NH ₂	Cl	H
40	H		Me ₂ N
45	H	Me ₂ N	Cl
50	H	MeSO ₂ -	7-Isochinolinoxy
55	H	MeSO ₂ -	6-Chinolinoxy
60		MeSO ₂ -	
65		MeSO ₂ -	
70	H	MeSO ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -
75	H	MeSO ₂ -	
80	H	Me ₂ N-	
85	H	Me ₂ N-	
90	H	Me	Me ₂ N-

	H		
5	H	Me	
10	H	Cl	i-Pr
15	H		i-Pr
20	H	MeSO ₂ ⁻	5-Chinolinoxy
25	H		CF ₃
30	H	i-Pr	MeSO ₂ ⁻
35	H	i-Pr	CF ₃
40	H	H	i-Pr
45	NH ₂	Br	Br
50	H	MeSO ₂ ⁻	
55	H		MeSO ₂ ⁻
60	H	MeSO ₂ ⁻	
65	H	Cl	
70	H	Me ₂ N	i-Pr
75	H	MeHN-	i-Pr
80	H	Cl	Cl
85	H	Me	H ₂ N-
90	H	Cl	H ₂ N

	H	MeSO_2^-	
5			
10	H	MeSO_2^-	
15	H	$\text{Me}_2\text{N}-$	i-Pr
	CF_3	H	CF_3
	H	Br	Me
20	H	Me	Cl
	H	Me_2N	Me
	H	CF_3	MeHN-
25	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$
	H	MeSO_2^-	
30	H	$\text{CF}_3\text{-O-}$	H
	H	Me	Me_2N
	H	Cl	$\text{Me}_2\text{N-}$
35	H	MeSO_2^-	
	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	i-Pr
40	H	Br	BnO-
	H	CF_3	Br
	H	i-Pr	MeO-
45	H	MeSO_2^-	
	H	MeSO_2^-	
50			

	H	MeO-	t-Bu
5	H	Br	i-Pr
	CF ₃	H	H
	H	CF ₃	F
	H	Ph	CF ₃
10	H	CF ₃	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylmethyl
	H	Br	F
15	H	Br	MeO-
	H	CF ₃	PhO-
	H	CF ₃	Cyclopentyl
20	H	MeSO ₂ -	Cyclobutyl
	H	Me	CF ₃
25	H	MeSO ₂ -	
	H	OH	t-Butyl
30	H	Cl	OMe
	H	CF ₃	i-Pr
	F	CF ₃	H
35	F	H	CF ₃
	H	t-Butyl	OMe
40	H	MeCO-	
	H	MeCO-	
45	H	t-Butyl	i-Butyl
50	H	CF ₃ CF ₂ -	i-Propyl

	H	CF_3SO_2^-	
5			
	Cl	CF_3	H
	Cl	H	CF_3
10	H	H	Perfluoro-i-propyl
	H	H	H
15	H	MeSO_2	
	H	H	Perfluoro-n-propyl
20	H	CF_3	
25	H	CF_3	
30	H	CF_3	
	H	F	CF_3
35	H	MeSO_2^-	
	H	t-Butyl	i-Propyl
40	H	t-Butyl	n-Butyl
	H	i-Propyl	F
45	H	i-Butyl	F
	H	Cl	1-Imidazolyl
50	H	H	CF_3CF_2^-
	H	H	CF_3

5	H	H	
10	H	MeSO_2	
15	H	CF_3SO_2	i-propyl

Unter (C_1 - C_9)-Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer Reste (wie im Indolizinyl) N-Atome sein.

Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl.

Enthält einer der Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkyreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umsetzt.

45 Die aktivierte Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

50 Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Heteroarylcabsonsäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit L = OCH_3 durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazolidine der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1,351-367 (1962)], die gemischten Anhydride II mit $\text{Cl-COOCH}_2\text{H}_5$ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Heteroarylcabsonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit $\text{O}-(\text{Cyano(ethoxycarbonyl)methylen})\text{amino}-1,1,3,3\text{-tetramethyluronium-tetrafluoroborat}$ ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom,

Leiden, 1991]. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel I mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inertem organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Heteroarylcarbonsäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF zwischen 20°C und Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreiem Guanidin wurde vorteilhaft in inertem Lösungsmittel wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan oder Isopropanol gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel dienen.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z.B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Ein Teil der zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivate der Formel II sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise 5-Halogen-4-chlorsulfonylbenzoësäuren mit Ammoniak oder Aminen in 4-Aminosulfonyl-5-Halogen-heteroarylcarbonsäuren bzw. mit einem schwachen Reduktionsmittel wie Natriumbisulfit und anschließender Alkylierung in 4-Alkylsulfonyl-5-Halogen-Heteroarylcarbonsäuren überführt und nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen I umgesetzt werden.

Die Einführung von substituierten Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophilen gelingt durch literaturbekannte Methoden der nucleophilen Substitution am Aromaten. Als Abgangsgruppe haben sich bei dieser Substitution Halogenide und Trifluormethansulfonate bewährt. Man arbeitet vorteilhaft in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder TMU bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 80°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Als Säurefänger dient vorteilhaft ein Alkali- oder Erdalkalisalz mit einem Anion hoher Basizität und geringer Nucleophilie, wie zum Beispiel K₂CO₃.

Die Einführung der Alkyl- oder Arylsubstituenten gelingt durch literaturbekannte Methoden des Palladium-vermittelten cross-couplings von Arylhalogeniden mit beispielsweise Organozinkverbindungen, Organostannanen, Organoboronsäuren oder Organoboranen.

Heteroarylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren infrage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Es war überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salidiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmen, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na⁺/H⁺ Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der

Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten infrage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, 5 Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na^+/H^+ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise 10 in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der 15 Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Gegenüber den bekannten Verbindungen weisen die Verbindungen nach der Erfindung eine signifikant verbesserte Wasserlöslichkeit auf. Daher sind sie wesentlich besser für i.V.-Applikationen geeignet.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild 20 der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, 25 Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, 30 alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

35 Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

40 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

50 Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis 10 mg, vorzugsweise 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z.B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. 55 Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werden.

Analog der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Vorschriften können die nachfolgend aufgeführt erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. deren physiologisch verträglichen Salze hergestellt

werden:

Liste der Abkürzungen:

5	MeOH	Methanol
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	TMU	N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff
	NBS	N-Bromsuccinimid
	AIBN	α,α -Azo-bis-isobutyronitril
10	EI	electron impact
	DCI	Desorption-Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	DIP	Diisopropylether
15	MTB	Methyltertiärbutylether
	mp	Schmelzpunkt
	HEP	n-Heptan
	DME	Dimethoxyethan
	FAB	Fast Atom Bombardment
20	CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
	THF	Tetrahydrofuran
	eq	Äquivalent
	ES	Elektrospray-Ionisation
	Me	Methyl
25	Et	Ethyl
	Bn	Benzyl
	ZNS	Zentralnervensystem
	Brine	gesättigte wässrige NaCl-Lösung

30 Experimenteller Teil

Beispiel 1

5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

35 a) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

1.1 g 1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 1.7 ml Perfluoroisopropyliodid und 1.3 g FeSO₄ x 7 H₂O werden in 80 ml DMSO vorgelegt und bei RT 4.1 ml H₂O₂(35%) langsam zugetropft. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend 3 x mit je 200 ml MTB extrahiert und die organische Phase noch 1 x mit 100 ml Wasser und 2x mit 100 ml Brine gewaschen. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie mit EE/HEP 1/4 liefert 310 mg eines farblosen Öls.

R_f (EE/HEP 1/4) = 0.62 MS (DCI) : 308 (M + H)⁺

45 b) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

310 mg 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 295 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE chromatographiert. Man erhält 123 mg eines farblosen Öls.

50 R_f (EE) = 0.26 MS (ES) : 335 (M + H)⁺
Überführung in das Hydrochlorid liefert Weiße Kristalle, mp 165 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 2 - 5 werden analog Beispiel 1 synthetisiert:

Beispiel 2

5-Heptafluoro-n-propyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

5 R_f (EE) = 0.20 MS (ES) : 335 (M + H)⁺
mp (Hydrochlorid) : 207 °C

Beispiel 3

10 5-Pentafluoroethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

R_f (EE) = 0.16 MS (DCI) : 285 (M + H)⁺
mp (Hydrochlorid) : 210 °C

15 Beispiel 4

5-Trifluoromethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

20 R_f (EE) = 0.16 MS (DCI) : 235 (M + H)⁺
mp (Hydrochlorid) : 230 °C

Beispiel 5

1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

25 R_f (EE/MeOH 10:1) = 0.13 MS (ES) : 167 (M + H)⁺
mp (Hydrochlorid) : 255 °C

Beispiel 6

30 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

a) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure

35 10 g Thiophen-2-carbonsäure werden in 100 ml Essigsäure und 100 ml Wasser gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 4 ml Brom in 50 ml Essigsäure und 50 ml Wasser während einer Stunde zugetropft. 1 h wird bei 0 °C nachgerührt, das Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.8 g farbloser Kristalle, mp 140 °C

R_f (MTB 2% HOAc) = 0.54 MS (DCI) : 207 (M + H)⁺

40 b) 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

37 g 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden bei RT in 133 ml Chlorsulfinsäure gelöst und bei 100 °C 45 min gerührt. Anschließend wird auf 1 kg Eis gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 53 g eines farblosen Feststoffs, mp 96 °C

R_f (MTB 2% HOAc) = 0.3 MS (DCI) : 305 (M + H)⁺

c) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure

50 27.5 g Natriumsulfit werden in 300 ml Wasser gelöst und bei 70 °C portionsweise insgesamt 35 g 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure zugegeben, wobei mit 10 N NaOH pH = 9 - 11 gehalten wird. 2 h wird bei 70 °C nachgerührt, dann mit HCl auf pH = 1 gestellt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 41 g farbloser Kristalle.
mp 195 °C (Zersetzung)

55

d) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure, Dinatriumsalz

41 g 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure werden in 150 ml Wasser suspendiert und mit 90 ml 2 N NaOH versetzt (pH = 10). Das Wasser wird im Vakuum entfernt, mit 1 l Aceton verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 46 g eines farblosen, amorphen Feststoffs, der direkt weiter umgesetzt wird.

e) 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

46 g der Titelverbindung 6 d) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 32 ml Methyliodid versetzt. 5 h wird bei 50 °C gerührt, auf 1 l Wasser gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 35 g eines farblosen Feststoffs, mp 135 °C

R_f (DIP) = 0.20 MS (DCI) : 299 ($M + H$)⁺

f) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

30 ml einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF werden zu 140 ml einer 0.5 M Lösung von Zinkchlorid in THF hinzugefügt. 5 h wird bei 50 °C gerührt und das entstandene Isopropylzink-Derivat als Lösung A weiterverwendet.

6 g 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester, 0.6 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]Pd(II)Cl₂ x CH₂Cl₂ und 180 mg CuI werden in 100 ml wasserfreiem THF 10 min bei RT gerührt und anschließend Lösung A zugetropft. 18 h wird bei RT nachgerührt und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml gesättigter wäßriger NaHSO₄-Lösung suspendiert und 3 x mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und je einmal mit DIP und EE/HEP 1:3 chromatographiert. Man erhält 1.7 g eines farblosen Öls.

R_f (DIP) = 0.29 R_f (EE/HEP 1:3) = 0.32 MS (DCI) : 353 ($M + H$)⁺

g) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidin

700 mg 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure in 5 ml wasserfreiem Isopropanol gelöst und 1 h unter Rückfluß entfernt, 80 ml Wasser zugegeben, mit wäßriger HCl auf pH = 2 Niederschlag wird in 50 ml gesättigter wäßriger Na₂CO₃-Lösung gefällt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 850 mg eines amorphen Feststoffs.

R_f (MeOH/EE 1:10) = 0.41 MS (ES) : 290 ($M + H$)⁺
mp (Hydrochlorid) : 267 °C
mp (Methansulfonat) : 128 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 7, 8 und 10 wurden analog Beispiel 6 g) synthetisiert:

40 Beispiel 7

5-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidin

mp (Hydrochlorid) : 236 °C MS (DCI) : 184 ($M + H$)⁺

45 Beispiel 8

4,5-Dibrom-thiophen-2-carbonsäureguanidin

50 mp (Hydrochlorid) : 268 °C MS (DCI) : 326 ($M + H$)⁺

Beispiel 9**4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid****5 a) 4-Brom-5-methylthio-thiophen-2-carbonsäure**

25 g 4,5-Dibrom-thiophen-carbonsäure, 12,2 g NaSCH₃ und 60 g K₂CO₃ werden in 1 l DMF 5 h lang bei 120 °C gerührt. Anschließend wird auf 3 l Wasser gegossen, mit HCl auf pH = 1 gestellt, das Produkt abgesaugt und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

10 Ausbeute: 14 g amorphes Pulver.

R_f (DIP 2% HOAc) = 0.46

b) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

15 14 g Methylthio-Verbindung 9 a) werden in 500 ml CH₂Cl₂ gelöst, und dann werden 41 g m-Chlorperbenzoësäure portionsweise zugegeben. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend das Solvens im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung verestert.

R_f (DIP 2% HOAc) = 0.10

20 c) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

Das gesamte Rohprodukt des Beispiels 9b) wird in 200 ml MeOH mit 50 ml SOCl₂ versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges SOCl₂ sowie das Solvens werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DIP chromatographiert. Man erhält 11 g eines farblosen Öls.

25 R_f (DIP) = 0.28 MS (DCI) : 299 (M + H)⁺

d) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

30 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether werden zu einer 1 M Lösung von ZnCl₂ in Diethylether zugetropft und 6 h unter Rückfluß gekocht. (Lösung A)

6 g Bromid 9 c), 588 mg [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]Pd(II)Cl₂ und 183 mg Cul werden in 100 ml THF 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Lösung A versetzt. 19 h wird bei RT gerührt, 200 ml EE zugegeben und je 1 x mit 200 ml Wasser und 200 ml Brine gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE/HEP 1:2 chromatographiert.

35 Man erhält 2 g eines farblosen Öls.

R_f(EE/HEP 1:2) = 0.25 MS (DCI) : 263 (M + H)⁺

e) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

40 1 g Methylester 9 d) werden analog Beispiel 6 g) mit 1.1 g Guanidin umgesetzt. Man erhält 900 mg eines amorphen Pulvers.

Rf(EE/MeOH 10:1) = 0.41 MS (ES) : 290 (M + H)⁺

Die Verbindung wird in das Methansulfonat überführt. mp = 210 °C

45 Beispiel 10**3-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid**

mp (Hydrochlorid) : 232 °C MS (DCI) : 184 (M + H)⁺

50 Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na⁺/H⁺-Exchangers von Kaninchenerthrocyten

55 Weiße Neuseeland-Kaninchen (Ivanovas) erhielten eine Standard-Diät mit 2% Cholesterin für sechs Wochen, um den Na⁺/H⁺-Austausch zu aktivieren und so den Na⁺-Influx in die Erythrocyten via Na⁺/H⁺-Austausch flammenphotometrisch bestimmen zu können. Das Blut wurde den Ohrarterien entnommen und durch 25 IE Kalium-Heparin ungerinnbar gemacht. Ein Teil jeder Probe wurde zur Doppelbestimmung des

Hämatokrits durch Zentrifugieren benutzt. Aliquots von jeweils 100 µl dienten zur Messung des Na⁺-Ausgangsgehalts der Erythrocyten.

Um den Amilorid-sensitiven Natrium-Influx zu bestimmen, wurden 100 µl jeder Blutprobe in jeweils 5 ml eines hyperosmolaren Salz-Sucrose-Mediums (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 Sucrose, 0,1 Ouabain, 20 Tris-hydroxymethyl-aminomethan) bei pH 7,4 und 37°C inkubiert. Die Erythrocyten wurden danach dreimal mit eiskalter MgCl₂-Ouabain-Lösung (mmol/l: 112 MgCl₂, 0,1 Ouabain) gewaschen und in 2,0 ml destilliertem Wasser hämolysiert. Der intrazelluläre Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

Der Na⁺-Nettoinflux wurde aus der Differenz zwischen Natrium-Ausgangswerten und dem Natriumgehalt der Erythrocyten nach Inkubation errechnet. Der Amiloridhemmbare Natrium-Influx ergab sich aus der Differenz des Natriumgehalts der Erythrocyten nach Inkubation mit und ohne Amilorid 3 × 10⁻⁴ mol/l. Auf diese Weise wurde auch bei den erfindungsgemäßen Verbindungen verfahren.

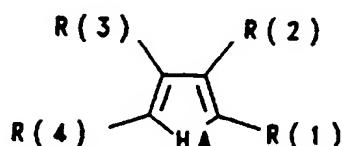
Ergebnisse

15 Inhibition des Na⁺/H⁺-Exchangers:

	Beispiel	IC ₅₀ [µmol/l]
20	1	0.3
	2	1.0
	3	0.3
25	4	0.2
	5	5.0
	6	0.5
30	7	3
	8	0.5

Patentansprüche

35 1. Heteroaroylguanidine der Formel I



45 worin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{am}H_{2am}R(81),

am Null, 1, 2

50 R(81) (C₁-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH₃:

oder

R(81) (C₁-C₈)-Heteroaryl,

55 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino; einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH₂)₂.

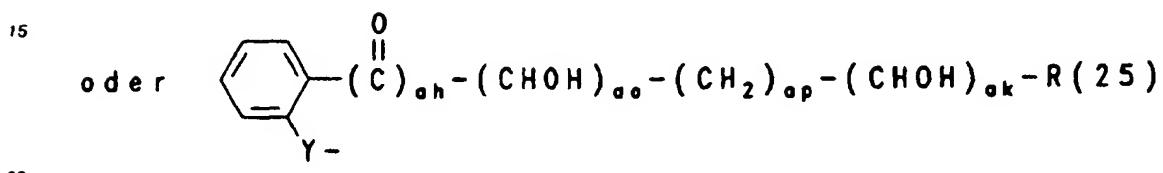
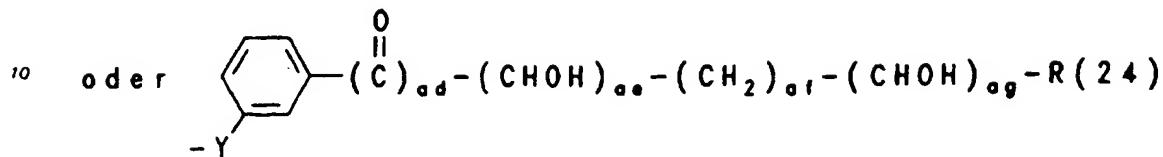
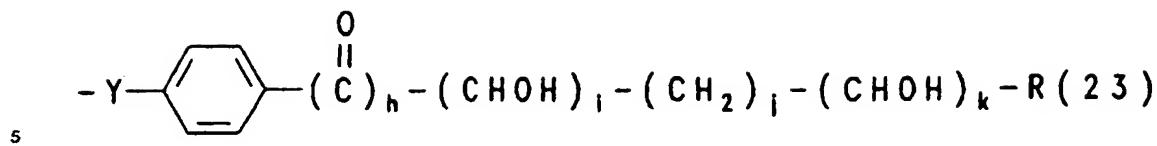
und der jeweils andere
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C₁-C₃)-Alkyl, -OR(6), C_rF_{2r+1}, -CO-N=C(NH₂)₂, -NR(6)R(7).
 R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl,
 r 1, 2, 3, 4,
 5 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH₂)_p-(C_q-F_{2q+1}), R(8)-SO_{bm}, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R-(12)R(13)N-SO₂⁻,
 wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,
 X Sauerstoff, S, NR(14),
 10 R(14) H, (C₁-C₃)-Alkyl,
 bm Null, 1, 2,
 p Null, 1, 2,
 q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,
 R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig
 15 (C₁-C₅)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,
 n Null, 1, 2, 3, 4,
 R(15) (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,
 welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
 Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C₁-C₄-Alkyl,
 20 wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht,
 R(10) und R(13) unabhängig
 H oder (C₁-C₄)-Alkyl,
 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,
 von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
 25 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{ai}H_{2ai}R(18),
 al Null, 1, 2
 R(18) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
 30 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,
 Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;
 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 (C₁-C₉)-Heteroaryl,
 35 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten
 aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;
 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander

40

45

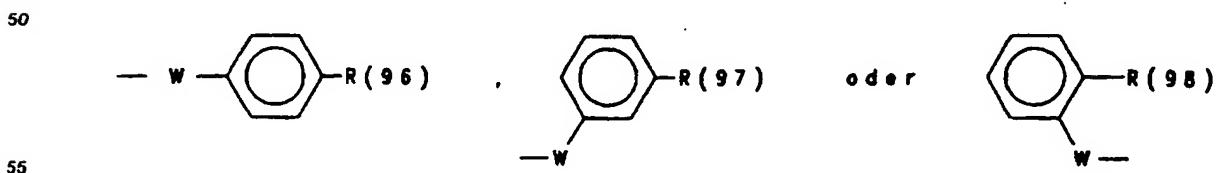
50

55



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,
 h, ad, ah unabhängig Null, 1,
 i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4,
 wobei jedoch jeweils
 h, i und k nicht gleichzeitig Null,
 ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie
 ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,
 R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C_1 - C_3)-Alkyl,

oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Perfluoralkyl, (C_3 - C_8)-Alkenyl, $-C_9H_{2g}R$ (26).
 g Null, 1, 2, 3, 4
 R(26) (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl,
 wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe
 F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy
 oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl;
 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander
 SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);
 R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig $-C_6H_{2g}$ -(C_1 - C_3)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder
 substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino,
 Methylamino, Dimethylamino,
 a Null, 1, 2.
 R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl
 oder (C_1 - C_4)-Perfluoralkyl;
 oder
 R(3), R(4) unabhängig voneinander



R(96), R(97), R(98) unabhängig (C_1 - C_9)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-.

5 R(36) H, (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-,

cm 1 oder 2,

10 R(37) (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, -C_sH_{2s}-R(40),

s Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(40) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

15 R(38) H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Perfluoralkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl,
-C_wH_{2w}-R(43),

w Null, 1, 2, 3, 4,

20 R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(44)-R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(39) H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann:

25 oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN^(*)R(49)-,

M Sauerstoff, S,

30 A Sauerstoff, NR(50),

D C, SO

R(46) (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

35 x Null, 1, 2, 3, 4,

R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl, Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;

40 R(47), R(48) und R(50) unabhängig

Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Perfluoralkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

45 wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

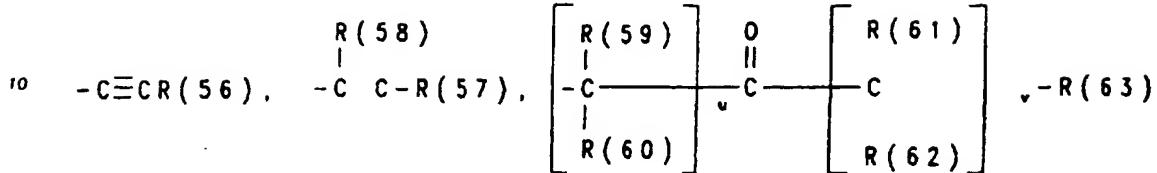
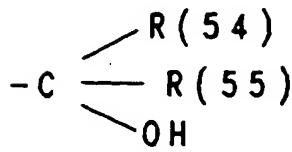
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).

50

55



15

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
 $-(CH_2)_y-(CHOH)_z-(CH_2)_{aa}-(CH_2OH)$, R(71) oder
 $-(CH_2)_{ab}O-(CH_2-CH_2O)_{ac}-R(72)$,
R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl.

20

u 1, 2, 3, 4.
v Null, 1, 2, 3, 4.
y, z, aa gleich oder verschieden
Null, 1, 2, 3 oder 4.
t 1, 2, 3, 4.

25

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden
Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, oder
R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein (C_3-C_8) -Cycloalkyl;

30

R(63)
H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $-C_6H_{2e}$ -R(73).
e Null, 1, 2, 3 oder 4.
R(56), R(57) und R(73) unabhängig
Phenyl,
das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methyl,

35

Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C_1-C_4) -Alkyl,
oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C_1-C_3) -Heteroaryl, das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;
R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,
oder

40

R(3), R(4) unabhängig voneinander $R(76)-NH-SO_2-$.
R(76) R(77)R(78)N-(C=Y').-
Y' Sauerstoff, S, N-R(79).
R(77) und R(78) gleich oder verschieden
H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Alkenyl, $-C_6H_{2f}$ -R(80).

45

f Null, 1, 2, 3, 4.
R(80) (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl,
welches unsubstituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF_3 , Methoxy oder (C_1-C_4) -Alkyl, oder
R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH_2 -Gruppe durch

50

Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei
R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander
NR(84)R(85),

55

R(84), R(85) unabhängig voneinander
H, (C_1-C_4) -Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen,
von denen eine CH_2 -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder H-Benzyl ersetzt sein kann,
oder von denen eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch $CH-C_{dm}H_{2dm+1}$ ersetzt sein können.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,
wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgendermaßen kombiniert sind:

5

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH ₂)	H	H	Et	O
CON = C(NH ₂)	H	H	Me	O
CON = C(NH ₂)	H	H	H	O

10

2. Heteroarylguanidine I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:

HA SO_m, O, NR(5)

15 m Null, 1, 2.

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH₂)₂.

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH₃ -OH, -CO-N = C(NH₂)₂,

20 R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C_q-F_{2q+1}, R(8)-SO₂,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO₂-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

25 R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_nH_{2n}-R(15), CF₃,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

30 Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

35 R(3) (C₁-C₈)-Alkyl, -C_{al}H_{2al}R(18),

al Null, 1, 2

R(18)(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH₃;

oder

40 R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3) -C=CR(56),

45 R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH₃,

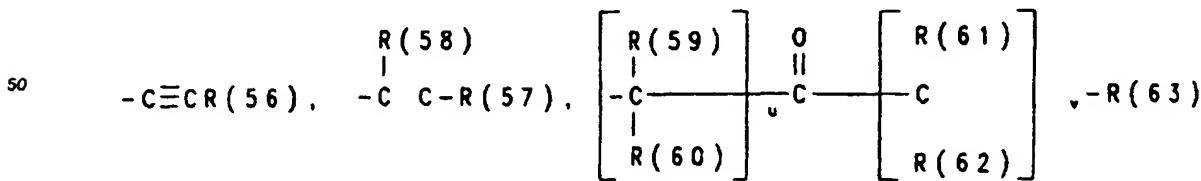
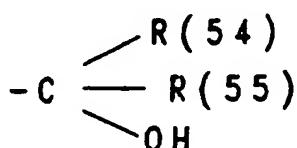
R(4)

50

55

oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe
F, Cl, CF₃, CH₃, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl,
W Sauerstoff, S oder NR(36)-,
R(36) H, Methyl.

5 oder
R(4) R(37)-SO_{cm}, R(38)R(39)N-SO₂-.
R(37) (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_sH_{2s}-R(40).
s Null, 1,
R(40) (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl,
welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃.
10 Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH₃.
R(38) H, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C_wH_{2w}-R(43).
w Null, 1.
R(43) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃.
15 Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C₁-C₄)-Alkyl, CH₃.
R(39) H, CH₃,
wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;
20 oder
R(4) R(46)X(1)-,
X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C = O)A-, NR(48)C = MN^(*)R(49)-.
M Sauerstoff,
A Sauerstoff, NR(50),
R(46) (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, (CH₂)_bC_dF_{2d+1}, -C_xH_{2x}-R(51).
25 b Null, 1,
d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
x Null, 1,
R(51) (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃.
30 Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH₃.
R(47), R(48) und R(50)
Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl.
R(49) definiert wie R(46), wobei
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
wobei A und N^(*) an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;
35 oder
R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).

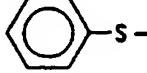
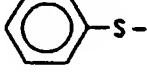
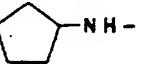


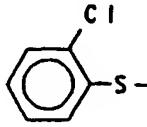
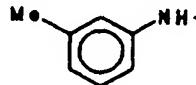
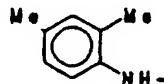
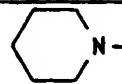
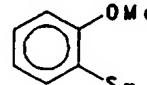
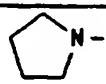
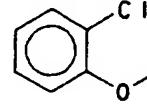
55 R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden
 $-\text{CH}_2\text{y}-\text{(CHOH)}_2-\text{(CH}_2\text{)}_{\text{aa}}-\text{(CH}_2\text{OH)}_x\text{-R(71)}$ oder
 $-\text{(CH}_2\text{)}_{\text{ab}}\text{-O-}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O})_c\text{-R(72)}$

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,
 u 1, 2,
 v Null, 1, 2,
 y, z, aa gleich oder verschieden
 5 Null, 1, 2,
 t 1, 2, 3,
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden
 Wasserstoff, CH₃.
 oder
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-
 Atom ein (C₁-C₆)-Cycloalkyl:
 R(63)
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -C₆H_{2e}-R(73),
 e Null, 1, 2,
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig
 Phenyl,
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methyl,
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH₃,
 oder
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig
 (C₁-C₉)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und
 Pyridyl,
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;
 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)
 25 Wasserstoff oder Methyl.
 oder
 R(4) R(76)-NH-SO₂-,
 R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-.

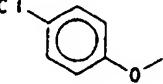
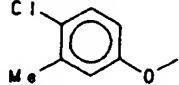
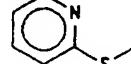
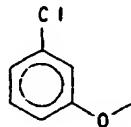
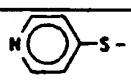
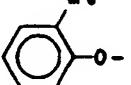
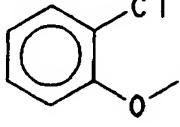
30 Y' Sauerstoff, S, N-R(79),
 R(77) und R(78) gleich oder verschieden
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkenyl, -C₆H_{2r}-R(80),
 f Null, 1,
 R(80)
 35 (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl,
 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF₃, Methoxy oder CH₃, oder
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH₂-Gruppe durch
 Sauerstoff, S, NH, H-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei
 R(79) wie R(77) definiert ist,
 40 oder
 R(4) NR(84)R(85),
 R(84), R(85) unabhängig voneinander
 H, (C₁-C₄)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch
 Sauerstoff, S, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann,
 45 oder von denen eine oder zwei CH₂-Gruppen durch CH-CH₃ ersetzt sein können.

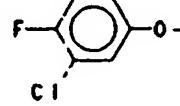
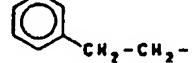
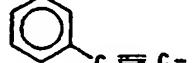
3. Heteroaroylguanidine I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:
 R(1)
 50 -CO-N = C(NH₂)₂
 HA
 S, O, NH, NCH₃
 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

	R(2)	R(3)	R(4)
5	H	n-BuNH-	Cl
10	H	H ₂ NSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂	
20	H		Me
25	H		Cl
30	H		MeSO ₂ ⁻
35	H	MeSO ₂	NH ₂
40	H	MeSO ₂ ⁻	
45			
50			
55			

5	H	MeSO_2^-	
10	H	MeSO_2^-	
15	H	MeSO_2^-	
20	H	MeSO_2^-	
25	H	Cl^-	
30	H	MeSO_2^-	
35	H	MeSO_2^-	
40	H	MeSO_2^-	
45	H	MeSO_2^-	
50	H		

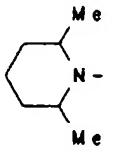
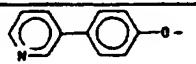
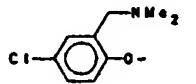
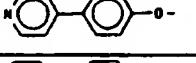
	H		
5			
10	H		
15	H		
20	H		
25	H		
30	H		
35	H		
40	Me	Me	H
	H		i-Pr
45	H		H
	H		Cl
50	H		MeNH-
	H		Et ₂ N-

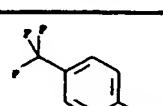
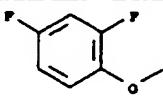
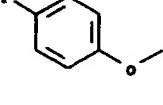
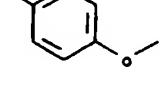
	H	t-Bu	OH
5	H	MeSO ₂ ⁻	
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	MeSO ₂ ⁻	
30	H	MeSO ₂ ⁻	2-Naphthyl
35	H	MeSO ₂ ⁻	
40	H		Me
45	H		
50	H	Cl	Et ₂ N-
	H	Me ₂ N-	H
	H	MeSO ₂ ⁻	

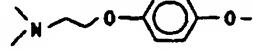
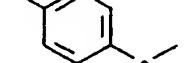
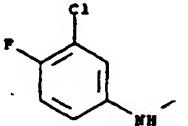
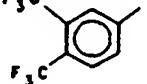
	H	Br	NH ₂
5	H	Cl	H
	H	MeSO ₂ ⁻	
10	H	MeSO ₂ ⁻	
15	H	CF ₃	CF ₃
	H	Me	Me
	H	I	CF ₃
	H	Me	H
20	H	H	t-Bu
	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	Me	Cl
	H	Br	Me
	H	Cl	MeO-
30	H	MeCO-	
	H	Br	Br
35	H	MeSO ₂ ⁻	
	H	MeSO ₂ ⁻	
40	NH ₂	Br	Me
	H	Me ₂ N-	t-Bu
45	H	MeSO ₂ ⁻	
50	H		H

	H		MeO-
5	H	Me	Br
	H	Cl	F
	H	t-Bu	H
10	NH ₂	Cl	H
	H		Me ₂ N
15	H	Me ₂ N	Cl
	H	MeSO ₂ ⁻	7-Isochinolinoxy
	H	MeSO ₂ ⁻	6-Chinolinoxy
20	H	MeSO ₂ ⁻	
25	H	MeSO ₂ ⁻	
30	H	MeSO ₂ ⁻	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ ⁻
	H	MeSO ₂ ⁻	
35	H	Me ₂ N-	
	H	Me ₂ N-	
40	H	Me ₂ N-	
	H	Me	Me ₂ N-
45	H		
	H	Me	
50	H	Cl	i-Pr

	H		i-Pr
5	H	MeSO ₂ ⁻	5-Chinolinoxy
	H		CF ₃
10	H	i-Pr	MeSO ₂ ⁻
	H	i-Pr	CF ₃
15	H	H	i-Pr
	NH ₂	Br	Br
20	H	MeSO ₂ ⁻	
	H		MeSO ₂ ⁻
25	H	MeSO ₂ ⁻	
	H	MeSO ₂ ⁻	
30			
	H	Cl	
35	H	Me ₂ N	i-Pr
	H	MeHN-	i-Pr
40	H	Cl	Cl
	H	Cl	H ₂ N-
45	H	Cl	H ₂ N
	H	MeSO ₂ ⁻	
50			

5	H	MeSO_2^-	
10	H	$\text{Me}_2\text{N}-$	i-Pr
	CF_3	H	CF_3
	H	Br	Me
15	H	Me	Cl
	H	Me_2N	Me
	H	CF_3	MeHN-
20	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$
	H	MeSO_2^-	
25	H	$\text{CF}_3\text{-O-}$	H
	H	Me	Me_2N
	H	Cl	$\text{Me}_2\text{N-}$
	H	MeSO_2^-	
30	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	i-Pr
	H	Br	BnO-
	H	CF_3	Br
	H	i-Pr	MeO-
35	H	MeSO_2^-	
	H	MeSO_2^-	
40	H	MeO-	t-Bu
	H	Br	i-Pr
45	CF_3	H	H
50	H	CF_3	F

	H	Ph	CF ₃
5	H	CF ₃	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylmethyl
	H	Br	F
	H	Br	MeO-
10	H	CF ₃	PhO-
	H	CF ₃	Cyclopentyl
	H	MeSO ₂ ⁻	Cyclobutyl
15	H	Me	CF ₃
	H	MeSO ₂ ⁻	
20	H	OH	t-Butyl
	H	Cl	OMe
25	H	CF ₃	i-Pr
	F	CF ₃	H
	F	H	CF ₃
30	H	t-Butyl	OMe
	H	MeCO-	
35	H	MeCO-	
40	H	t-Butyl	i-Butyl
	H	CF ₃ CF ₂ ⁻	i-Propyl
45	H	CF ₃ -SO ₂ ⁻	
50	Cl	CF ₃	H

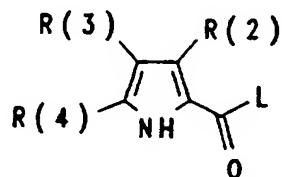
	Cl	H	CF_3
5	H	H	Perfluoro-i-propyl
	H	H	H
	H	MeSO_2^-	
10	H	H	Perfluoro-n-propyl
	H	CF_3	
15	H	CF_3	
20	H	CF_3	
25	H	F	CF_3
	H	MeSO_2^-	
30			
35	H	t-Butyl	i-Propyl
	H	t-Butyl	n-Butyl
	H	i-Propyl	F
40	H	i-Butyl	F
	H	Cl	1-Imidazolyl
	H	H	$\text{CF}_3\text{-}\text{CF}_2^-$
45	H	H	CF_3
	H	H	
50			

5	H	MeSO_2	
10	H	CF_3SO_2	i-Propyl

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

15

20



25 mit Guanidin umsetzt, worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht.

5. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zu Behandlung von Arrhythmien.

30 6. Methode zum Behandeln von Arrhythmien, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.

35 7. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts.

8. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.

40 9. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.

45 10. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.

50 11. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.

12. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.

55 13. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

14. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

15. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und somit ihre Verwendung als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie.

16. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines wissenschaftlichen Tools zur Inhibition des $\text{Na}^+:\text{H}^+$ -Exchangers, zur Diagnose der Hypertonie und proliferativer Erkrankungen.

17. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

15

20

25

30

35

40

45

50

55